FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
DE MARSEILLE

112

TRAITEMENT D'UN CANCER ULCÉRÉ DU SEIN PAR EXTRAITS DE TRYPANOSOMA CRUZI

THÈSE

présentée et publiquement soutenue
devant la Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie
de MARSEILLE
Le Lundi 24 Octobre 1960

PAR

René, Emile, Lucien GASIGLIA

Né le 1er Janvier 1930, à CANNES (Alpes-Maritimes)

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Sous la Présidence de Monsieur le Professeur BLANC

M. le Professeur RANQUE
M. le Professeur Agrégé RAYBAUD
M. le Professeur Agrégé MOUREN
} Assesseurs

LYON
IMPRIMERIE GIRAUD-RIVOIRE
1960

TRAITEMENT D'UN CANCER ULCERE DU SEIN PAR EXTRAITS DE TRYPANOSOMA CRUZI

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547027_0053

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
DE MARSEILLE

TRAITEMENT D'UN CANCER ULCÉRÉ DU SEIN PAR EXTRAITS DE TRYPANOSOMA CRUZI

THÈSE

présentée et publiquement soutenue
devant la Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie
de MARSEILLE

Le

PAR

René, Emile, Lucien GASIGLIA

Né le 1er Janvier 1930, à CANNES (Alpes-Maritimes)

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Sous la Présidence de Monsieur le Professeur BLANC

LYON
IMPRIMERIE GIRAUD-RIVOIRE
1960

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE MARSEILLE

PERSONNEL ADMINISTRATIF

Doyen	M. G. MORIN	Secrétaire Principal	M. P. MOUCHET
Assesseur	M. J. DELPHAUT	Bibliothécaire	Mlle PERRIN
Secrétaire Principal honoraire	M. J. COMTE		

PERSONNEL ENSEIGNANT

Professeurs Honoraires : MM. AUDIBERT, BELTRAMI, BREMOND, GABRIEL, JOYEUX, MOIROUD, MONGES, RIMATTEI, ROCHE, CHAUVIN.

PROFESSEURS

Anatomie	MM. GRISOLI.	Clinique médicale infantile	GIRAUD.
Anatomie appliquée et de Chirurgie expérimentale	HENRY.	Clinique neuro-chirurgicale	PAILLAS.
Anatomie pathologique	GASTAUT.	Clinique obstétricale et gynécologique	CHOSSON.
Bactériologie et Pathologie générale	BRAHIC.	Clinique ophtalmologique	JAYLE.
Botanique et Cryptogamie	PELLISSIER.	Clinique oto-rhino-laryngologique	APPAIX.
Cardiologie clinique et expérimentale	JOUVE.	Clinique de stomatologie	MARONNEAUD.
Chimie	DUMAZERT.	Clinique d'urologie	N...
Chimie analytique	ARNOUX.	Histologie	PICARD.
Chimie médicale	DERRIEN.	Hygiène et Médecine sociale	SAUTET.
Chimie minérale	MOURGUE.	Matière médicale	BALANSARD.
Clinique chirurgicale	CARCASSONNE.	Médecine expérimentale	DONNET.
Clinique chirurgicale	LAMY.	Médecine légale et Médecine du travail	MOSINGER.
Clinique chirurgicale	DE VERNEJOUL.	Parasitologie	RANQUE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédique	SALMON.	Pathologie chirurgicale	LENA.
Clinique de chirurgie thoracique	DOR.	Pathologie interne	AUDIER.
Clinique d'endocrinologie	VAGUE.	Pharmacologie	MERCIER F.
Clinique exotique	BLANC.	Pharmacie chimique et toxicologie	VIGNOLI.
Clinique des maladies du système nerveux	CREMIEUX.	Pharmacie galénique	DELPHAUT.
Clinique médicale	MATTEI.	Physiologie	MORIN.
Clinique médicale	POINSO.	Physiopathologie des voies respiratoires	LAVAL.
Clinique médicale thérapeutique	OLMER.	Physique médicale	DOUBOULOZ.
Clinique des maladies des voies digestives et de la nutrition	RECORDIER.	Thérapeutique	PIERI.

PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM. ROUX, GREBUS, LISSITZKY, MERCIER J.

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

MM. BERNARD P., BOURRET, CORRIOL, CRISTAL, DEPIEDS, DESANTI, GAMBARELLI, GEVAUDAN, PASTOR, PAYAN, STAHL, TAMALET.

AGREGES EN EXERCICE

MM. BERARD, BERNARD R., BONNAL, CHARPIN, CHAUVIN, COMITI, DALMAS, DEVIN, FARNARIER, GERARD, LEGRE, MOUREN, ORSINI, REBOUD, SARLES, SERMENT, SIMONIN, TEMIME, TRIFAUD.

AGREGES LIBRES

MM. BERTHIER, FIGARELLA, GRANJON, IMBERT, MONGES H., OLLIVIER, OURGAUD, PAOLI, RAYBAUD.

Chargé des fonctions de Maître de conférence

Physiologie . . . . . M. ZWIRN.

Chargé des fonctions d'Agrégé

Clinique des maladies du système nerveux	M. BOUDOURESQUE.	Clinique de stomatologie	M. LACHARD.
		Médecine légale	M. GRAS.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

A LA MEMOIRE DE MON PERE

Dont les efforts constants ont permis l'aboutissement de mes études médicales.

Il a été et restera pour moi un guide et un exemple.

Témoignage de ma plus profonde affection et de ma reconnaissance.

A MA MERE

A MA FEMME

A MON FRERE

A TOUS LES MIENS

Pour le soutien qu'ils m'ont apporté
au cours de mes études.

A MES AMIS

A Monsieur le Professeur BLANC

Professeur de Clinique Exotique à la Faculté

Qui nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

Hommage très respectueux et reconnaissant.

A notre Jury de Thèse :

Monsieur le Professeur RANQUE

Professeur de Parasitologie à la Faculté

Avec nos sentiments respectueux.

Monsieur le Professeur Agrégé RAYBAUD

Professeur de clinique
des Maladies Infectieuses à la Faculté

Pour la bienveillance qu'il a bien voulu nous témoigner.

Monsieur le Professeur Agrégé MOUREN

Professeur de Clinique Médicale à la Faculté

Avec l'expression de notre reconnaissance.

A Monsieur le Docteur Jacques MARION

Chirurgien de l'Hôpital Civil de Cannes
Chef de service de Chirurgie femmes
où fut élaborée cette thèse

Qu'il trouve ici l'assurance de toute notre reconnaissance pour la bienveillance et l'amitié qu'il nous a toujours témoignées.

Avec l'expression de nos sentiments respectueux.

A Monsieur le Professeur COUDERT

Dont les travaux nous ont été précieux et ont contribué à la parution de cette thèse.

Avec l'assurance de notre gratitude.

Aux Chirurgiens, Médecins et Pharmaciens

Aux Infirmières et a tout le personnel
de l'Hôpital des Broussailles a Cannes.

INTRODUCTION

Les recherches d'un traitement médical du cancer se sont orientées depuis de nombreuses années dans des voies aussi nombreuses que variées.

L'une d'entre elles mena à l'étude des substances issues d'êtres vivants et douées de propriétés cytolytiques vis-à-vis des cellules néoplasiques.

Depuis près de vingt-cinq ans, des chercheurs russes, groupés autour de N.-G. Klyueva et G.-I. Roskin, se sont attachés à cette étude et ont tenté de mettre au point cette forme de thérapeutique qu'ils ont appelée la « Biothérapie du Cancer ».

Cette étude des antibiotiques anticancéreux s'est surtout fixée sur les extraits de *Trypanosoma* (*Schizotrypanum*) *Cruzi*, agent de la maladie de Chagas.

Au cours de notre séjour à l'Hôpital des Broussailles de Cannes, nous avons utilisé chez de nombreux malades atteints de tumeurs malignes un extrait lyophilisé et stabilisé de corps cellulaires de *Trypanosoma Cruzi*.

Nous avons pu ainsi récolter un certain nombre d'observations. L'une d'entre elles nous a paru intéressante et suffisamment démonstrative pour justifier ce travail.

Nous étudierons donc successivement :

– *Les bases historiques* et expérimentales de ce traitement en cancérologie.

Les bases cliniques, en insistant surtout sur les résultats obtenus dans le traitement des cancers du sein.

— Notre observation personnelle avec documentation photographique.

Puis nous essaierons ensuite de dégager des conclusions pratiques en comparant ces observations.

Enfin nous verrons les modalités de préparation et d'utilisation des extraits lyophilisés et stabilisés de *Trypanosoma Cruzi*.

HISTORIQUE

En 1938, G.-I. Roskin et N.-G. Klyueva, effectuant des recherches sur l'action du *Schizotrypanum Cruzi*, vis-à-vis des tumeurs cancéreuses, ont mis en évidence les faits suivants :

Alors que le Trypanosome injecté à l'animal sain se multiplie dans tous les tissus, myocarde, foie, moelle osseuse, organes lymphoïdes, les auteurs russes ont constaté inversement la multiplication élective du parasite dans le tissu et les cellules tumorales de l'animal auquel on a greffé un sarcome. On peut donc parler de Tumoro-Tropisme du *Trypanosoma Cruzi*.

De plus, le *Schizotrypanum Cruzi* amène la destruction des cellules malignes, entraînant successivement :

— une diminution constante du volume nucléolaire, tendant à normaliser le rapport noyau/nucléole ;

— une diminution de la teneur en acide ribonucléique des cellules néoplasiques ;

— une diminution parallèle de la proportion des cellules en mitose.

Il est à noter que l'injection de Trypanosomes tués produit un effet analogue.

En 1939, G.-I. Roskin et N.-G. Klyueva et N.-K. Klyonev préparent une « endotoxine » de Trypanosomes tués par la chaleur, produisant sur la cellule maligne la même action cytolytique que la culture vivante.

Le principe actif détruisant le tissu malin se trouve dans le corps du Trypanosome.

C'est une substance :

— soluble dans l'eau et dans l'alcool,

- résistant aux acides et à certains antiseptiques,

filtrable sur bougie Berkefeld,

résistant 20 minutes à 50° C,

- perdant toute activité au bout de 10 à 12 jours, conservée sous forme liquide à + 1° C.

Ces propriétés s'apparentent à celles des facteurs enzymatiques.

En 1911, Roskin effectue la première injection chez l'homme.

Les recherches, interrompues pendant la guerre, n'ont été reprises qu'en 1944.

La circulation et la fixation élective de l'extrait ont été étudiées par Fradkina et Katz, par la déviation du complément à froid dans le sang et les extraits tissulaires, chez la souris cancéreuse. La fixation élective dans le tissu tumoral se fait de façon rapide et massive au cours des six premières heures, l'élimination se faisant ensuite entre la neuvième et la vingt-quatrième heure.

En France, des travaux sont entrepris en 1941 par le Professeur Brumpt.

Le Professeur Coudert et ses élèves, depuis 1946, se sont attachés à préciser les conditions d'action d'un extrait stabilisé de *Trypanosoma Cruzi* et à mettre en évidence son action lytique vis-à-vis de la cellule néoplasique d'un cancer expérimental greffé du rat.

A l'étranger, Hauschka, Spain, Molomut et Warschaw (1948), Malisof (1947), Van Thiel (1950), Lob (1950), ont obtenu des résultats partiels sur des cancers animaux.

Brumpt puis Galliard observent des modifications temporaires par l'inoculation de la maladie à l'homme.

Les résultats sont variés et discordants ; ceux se rapprochant le plus de ceux des chercheurs russes semblent être ceux obtenus par le Professeur Coudert et ses élèves, Juttin (1950-1956) et M.-R. Battesti (1958).

La discordance des résultats, tenant d'une part aux conditions différentes dans lesquelles sont placées les différents auteurs et d'autre part dans la valeur différente des préparations employées.

BASES EXPERIMENTALES DU TRAITEMENT TRYPANOSOMIEN SUR LES ANIMAUX DE LABORATOIRE

A. — Infestation expérimentale par Trypanosoma Cruzi.

Dans certaines catégories de souris greffées avec le Sarcome de Croker, G.-I. Roskin et N.-G. Klyueva ont observé jusqu'à 85 % de guérisons au bout de 14 jours d'infestation, alors que 92 % des témoins sont porteurs de tumeurs.

En France, le Professeur Brumpt et Rudali en 1941 utilisent le rat chez lequel a été greffé un sarcome ne donnant que des métastases ganglionnaires, dont la souche a été fournie par l'Institut du Cancer de Villejuif.

Ils réalisent trois séries d'expériences.

Dans la première, ils injectent par voie intra-péritonéale du sang renfermant des *Trypanosoma Cruzi* à des rats dont la greffe sarcomateuse remonte à cinq jours. La tumeur maligne se développe, elle est évidente au dixième jour et le rat meurt rapidement.

Dans la deuxième expérience, l'injection de Trypanosomes précède la greffe. Les résultats ne sont pas meilleurs.

Dans la troisième expérience, ils pratiquent de façon concomitante la greffe et l'injection de Trypanosomes. Les résultats sont identiques.

D'autres auteurs, comme Malisoff obtiennent des résultats plus intéressants.

B. — Action expérimentale par extrait de Trypanosoma Cruzi.

L'action cancérologique est ici due non plus au parasite vivant, mais à l'extrait dénommé par Roskin et Klyueva « endotoxine ».

En France, depuis 1946, M. le Professeur Coudert et ses élèves ont étudié l'action d'un extrait stabilisé et lyophilisé sur le cancer greffé du rat.

De leurs travaux, nous allons faire un bref résumé.

Tout d'abord une première série d'expériences a porté sur l'action d'injections sous-cutanées répétées d'extrait de Trypanosomes à des rats porteurs de tumeurs greffées.

La souche utilisée est une souche de sarcome indifférencié à grosses cellules, provenant de l'Institut du Cancer de Villejuif.

Cette greffe, de la taille d'un pois, est prélevée dans une tumeur en pleine évolution, en pleine zone d'infiltration sans nécrose ni infection.

Le greffon est inséré aseptiquement sous la peau du flanc, à l'aide d'un gros trocart à mandrin mousse agissant comme piston pour porter le fragment au fond d'un tunnel sous-cutané à une distance de 1 à 2 cm du point de pénétration tégumentaire.

En un mois la tumeur évolue, accompagnée de métastases viscérales et ganglionnaires, et entraîne la mort par cachexie et anémie.

Les animaux choisis sont jeunes, en bon état général soit femelles non gestantes, soit mâles, soit mâles castrés chirurgicalement.

Leur régime est équilibré, en veillant à l'apport vitaminique. Les rats sont pesés et observés régulièrement.

La technique de la greffe est ensuite modifiée.

Les auteurs s'adressent alors à une suspension de cellules cancéreuses obtenues par broyage aseptique d'un fragment de tumeur prélevée elle-même aseptiquement. La

suspension est injectée sous-cutanée et chaque animal en reçoit 1/4 à 1/2 centimètre cube.

Un contrôle cytologique est pratiqué chaque fois sur un étalement de la suspension. On évite de plus les risques de nécrose ou d'infection du greffon.

L'évolution de la greffe se manifeste d'une façon régulière chez les animaux témoins :

- Dès le cinquième jour, on sent une tuméfaction dure au lieu d'injection.

— L'état général fléchit, amaigrissement, poil terne.

— La tumeur évolue, augmente de volume, pouvant s'ulcérer.

— L'animal maigrit, s'anémie, et meurt de cachexie vers la fin de la quatrième semaine.

L'autopsie et l'examen histologique confirment la nature et le type de la tumeur maligne et de ses métastases.

L'évolution fatale est de règle absolue avec des lots de jeunes rats mâles. Sur une série de rats porteurs de tumeurs déjà évoluées, de trois semaines environ, les auteurs pratiquent une injection intra-musculaire d'une dose unique et massive d'extrait équivalant à 20 millions de Trypanosomes.

Un arrêt momentané de l'évolution de la tumeur est observé, mais l'extension reprend ensuite.

Des échecs ont été observés dans certaines séries de témoins, soit par greffons découpés dans des tumeurs trop âgées, nécrotiques ou infectées, soit sur des femelles gestantes, temporairement réfractaires.

Les essais sont repris en utilisant l'extrait de Trypanosomes en injections quotidiennes, pendant des durées allant de 15 jours à 3 semaines.

Une série de rats est traitée par une émulsion de trypanosomes chauffés et conservés en milieu liquide. Le traitement est entrepris le lendemain de la greffe et dure 20 jours.

L'apparition de la tumeur locale est retardée, puis après l'arrêt des injections la tumeur s'est développée, mais avec plus d'un mois de retard sur les témoins, la mort ne se produisant qu'environ 2 mois après la greffe sauf un cas resté indemne.

Les expériences suivantes se font avec l'extrait stabilisé par lyophilisation redissout au moment de l'injection.

Dans une série où, le traitement débute 7 jours après la greffe, les tumeurs étant nettement perceptibles, les auteurs obtiennent dans 80 % des cas une guérison définitive, la tumeur disparaissant à la fin des 15 jours de traitement, seul subsiste un nodule gros comme un grain de blé. Six mois après ces animaux sont en excellent état, il ne s'agit pas d'une immunité spontanée ni acquise au cours du traitement, car une nouvelle greffe pratiquée sur ces mêmes animaux évolue alors dans les mêmes conditions que les rats témoins.

Dans une série suivante, le traitement débute 10 jours après la greffe et dure un mois, 40 % seulement des résultats durables sous forme de guérison définitive.

Les résultats sont franchement mauvais dans une série où le traitement débute 15 jours après la greffe et dure 21 jours.

Il faut cependant signaler que les métastases ganglionnaires et viscérales manquent souvent dans le groupe des animaux traités, alors qu'elles sont de règle chez les témoins.

D'autres expériences ont été entreprises dans le but de vérifier l'action du lysat des Trypanosomes « in vitro », indépendamment des réactions de l'organisme du porteur de tumeur.

L'étude s'est portée sur les modifications cytologiques produites par le contact des cellules néoplasiques avec l'extrait.

Des frottis par décalque de tumeurs sont faits immédiatement après leur excision sur des rats greffés. Des fragments uniformes de deux millimètres d'épaisseur sont

découpés et conservés pendant des temps de 20, 30 et 40 minutes, les uns dans une solution préparée extemporanément d'extrait de Trypanosomes dans du sérum physiologique stérile, maintenue à 37°, les autres dans le sérum physiologique pur, stérile.

Des frottis et des coupes sont ensuite préparées avec les différents fragments selon la même technique et colorés au May-Giemsa.

L'aspect des cellules prélevées immédiatement et fixées, n'est pas très différent de celui que présentent les cellules ayant séjourné dans le sérum physiologique pur après un séjour de 30 minutes.

Par contre, dès la vingtième minute, et très nettement à la trentième, la plupart des cellules ayant été au contact de l'extrait présente un aspect de lyse, se manifestant d'abord par une décoloration considérable du noyau, qui semble se désagréger ensuite ; finalement, noyau et protoplasme présentent l'aspect spongieux et pâle de cellules lysées.

La valeur des altérations subies par les cellules a été contrôlée biologiquement en procédant à des greffes des fragments ainsi traités. Alors que les fragments témoins prélevés immédiatement ou ayant séjourné dans le sérum physiologique donnent lieu à une évolution normale, les fragments soumis à l'action de l'extrait de Trypanosomes ne donnent lieu à aucune évolution maligne, mais seulement à un granulome inflammatoire se résolvant spontanément.

Il semble possible de conclure de cette étude expérimentale que l'extrait de Trypanosomes possède une action réelle surtout marquée avec l'extrait lyophilisé, ce qui confirme le caractère labile du principe actif ; action qui est essentiellement lytique sur la cellule néoplasique elle-même. Elle ne peut s'exercer avec un plein succès que jusqu'à un certain stade de l'évolution de la maladie cancéreuse expérimentale, qui pour le cancer greffé du rat semble se situer aux environs du huitième, dixième jour. Passé ce délai, la substance possède encore une action

retardatrice, mais l'atteinte tumorale semble atteindre un stade évolutif irréversible. Par contre, avant ce délai, l'action lytique s'exerce avec un total succès et permet l'élimination complète du principe carcinogène sans conférer cependant une immunité de quelque durée.

Le mécanisme semble s'apparenter à un mécanisme enzymatique spécifique. Les doses utilisées sont de l'ordre de 30 à 40 millions de Trypanosomes par jour pour des rats de 120 à 150 grs.

Aucun phénomène d'intoxication ou d'intolérance n'ont été observés, même chez des animaux ayant reçu des doses considérablement supérieures.

ESSAI DE TITRAGE DE L'ACTIVITE ANTINEOPLASIQUE

Au cours de nombreuses expérimentations, M. le Professeur J. Coudert, M.-R. Battesti et C. Papageorgiou ont étudié l'action d'un extrait de *Trypanosoma Cruzi* sur l'indice mitotique des cellules néoplasiques en culture, de la souche K.B.

Ces auteurs ont recherché un test reposant sur une action précise observable aussi directement que possible dans des conditions reproductibles expérimentalement avec une constance satisfaisante et évoluant dans un temps assez court. Cette action doit se traduire par une évaluation quantitative, ou se traduire par une fonction linéaire, interprétable avec une précision statistiquement acceptable.

Les expériences ont porté sur des cellules néoplasiques en cultures choisies pour la régularité de leur croissance et de leur reproduction. De plus, sous des conditions définies, leur observation précise est facile dans des délais assez courts.

Des expériences préliminaires ont montré qu'un lysat de *Trypanosoma Cruzi* (souche E) de culture, correspondant à une densité de 8.328.000 éléments par ml d'un extrait filtré, ou à 6.250.000 éléments par ml d'un extrait non filtré, s'est montré sans action sur la croissance des cellules ou des îlots cellulaires de la souche K.B. au bout de temps de culture de l'ordre de 24 et 48 heures.

Le même essai a été pratiqué sur des cultures témoins de cellules de rein d'embryon de mouton. Ce fait confirme les études faites antérieurement par divers auteurs, indiquant que l'extrait de *Trypanosoma Cruzi* est dépourvu de propriétés cytotoxiques ou antibiotiques au sens strict du terme.

Etant donné que l'action de l'extrait de *Trypanosoma Cruzi* est de type enzymatique et s'exerce sur le métabolisme nucléaire, comme l'ont montré les travaux antérieurs, les auteurs ont pensé qu'il serait plus intéressant de rechercher une modification facile à apprécier de l'activité nucléaire. Dans l'examen cytologique des cultures de cellules K.B., l'attention est d'abord attirée par la fréquence des cellules présentant des phases de mitose. La proportion par rapport aux cellules quiescentes constitue l'indice mitotique.

Selon les conditions d'évolution et d'âge de la culture, en éliminant les cellules dégénérées ou vieillies, cet indice varie de 6 à 10 %. Comme la vitesse de multiplication des colonies cellulaires ne semble pas augmenter dans une semblable proportion par rapport aux cultures de cellules non néoplasiques, pauvres en mitoses, il faut admettre que cette apparente richesse en mitose est le fait de mitoses bloquées pendant un temps exagéré, par suite d'anomalies du métabolisme. L'action de l'extrait de *Trypanosoma Cruzi* s'exerçant sur ce métabolisme, il était logique d'observer une diminution de l'indice mitotique proportionnelle à la concentration en extrait du milieu de culture des cellules.

Toute une série d'observations amène les auteurs à conclure qu'il existe une relation régulière entre l'indice mitotique et les diverses concentrations étudiées selon une progression logarithmique de deux extraits de *Trypanosoma Cruzi* étudiées comparativement. Cette relation, exprimée selon un mode semi-logarithmique, est représentée par une droite autour de laquelle se répartissent assez régulièrement les indices trouvés pour les différentes concentrations. Cette droite présente une inclinaison constante dans les différents essais et au bout de temps variant de 6 heures à 18 heures. Par contre, cette droite se déplace parallèlement à l'axe des indices mitotiques, selon le vieillissement des cultures et vraisemblablement selon d'autres facteurs tenant aux conditions de cette culture

elle-même, comme varie l'indice mitotique des cultures témoins.

Le déplacement parallèlement à l'axe des valeurs de l'indice mitotique, de la droite caractéristique d'une préparation, permet de comparer l'activité des diverses préparations examinées dans les mêmes conditions et au cours d'un même essai. La comparaison avec une préparation étalon permettrait de définir de façon quantitative la valeur d'une préparation quelconque.

RESULTATS DE LA THERAPEUTIQUE TRYPANOSOMIENNE EN CLINIQUE HUMAINE

A. — Inoculation expérimentale de Trypanosoma Cruzi.

L'inoculation expérimentale de la maladie de Chagas à des cancéreux avancés a été réalisée par des auteurs sud-américains avant les travaux de Roskin.

Ces chercheurs n'ont pas noté d'action sur le néoplasme.

Brumpt, puis Galliard et Martinez ont de leur côté observé aussi des modifications temporaires.

Ces échecs sont explicables dans une certaine mesure par le fait que l'homme est relativement peu sensible à la maladie de Chagas. Dans le cas d'inoculation unique, surtout à partir de cultures, il fait une maladie spontanément curable. La parasitémie est d'ailleurs extrêmement faible.

De plus, la localisation du parasite ne se fait pas exclusivement dans les tissus néoplasiques de l'homme, comme Roskin l'avait constaté chez l'animal.

Il faut noter encore que les diverses souches de *Trypanosoma Cruzi* ne présentant pas toutes un pouvoir antitumoral égal, il faut donc au préalable sélectionner une souche active.

Seul est utilisable chez l'homme le traitement par des extraits stabilisés et titrés.

B. — Traitement par extraits.

De nombreuses observations cliniques sont connues à l'heure actuelle. Notons en France celles de M. le Professeur Coudert, de Spadotto et de Farah.

En 1957, Klyueva et Roskin publiaient un livre de 247 pages, dont les chapitres 4, 5 et 6 avaient trait à « L'involution des tumeurs malignes de l'homme » sous traitement trypanosomien.

En voici une brève analyse :

Le chapitre 4 comprend de nombreuses observations cliniques permettant les conclusions suivantes :

— Involution des processus tumoraux de l'homme par application de la médication trypanosomique possédant des propriétés antiblastomatiques.

— Action sur les tumeurs malignes et les états précancéreux suivants :

a) Cancers des lèvres.

b) Cancers du larynx.

c) Cancers du sein.

d) Cancers du rectum.

e) Cancers de l'œsophage.

f) Angiosarcomes cutanés.

g) Adénome papillaire du sein.

h) Leucoplasies buccales.

i) Adénofibrome à évolution rapide avec adénopathies régionales.

— Action sur les tumeurs malignes et les états précancéreux, de structure suivante :

a) Cancer à cellules plates.

b) Cancer à cellules plates cornées.

c) Cancer basocellulaire.

d) Angiosarcome.

e) Adénosarcome.

f) Squirre.

g) Formations précancéreuses : adénome papilaire, leucoplasie, parakératose, hyperkératose.

Involution.

a) Dans le foyer tumoral initial.

b) Dans les métastases.

c) Dans les récidives tumorales.

Involution en présence de la médication et cessant avec l'arrêt des injections. Il en découle l'obligation de continuer les injections jusqu'à la disparition complète de la tumeur et des cellules malignes isolées.

Une fois l'involution complète, la tumeur ne récidive plus et n'est pas suivie de métastases.

L'involution partielle de la tumeur aide la biothérapie et permet une involution plus rapide.

A condition d'appliquer systématiquement la biopréparation antiblastique, l'intervention peut se limiter à l'ablation de la tumeur dans les limites de l'atteinte macroscopique. Cela a été démontré dans une série de cas de cancers du sein.

Il est indispensable d'envisager l'étude des transformations des cas inopérables en cas opérables.

Les signes cliniques d'involution se manifestent par :

a) L'arrêt de la croissance de la tumeur.

b) La diminution des dimensions de la tumeur.

c) L'épithélialisation des surfaces ulcérées.

d) La diminution ou la disparition des ganglions métastatiques régionaux.

e) Une amélioration visible et notable de l'état général.

On peut noter aussi la modification de la structure tumorale, la diminution des mitoses.

L'involution dans un certain nombre de cas a été complète, une cicatrice se formant à la place de l'ancienne tumeur. Dans d'autres cas, on n'obtient qu'une régression temporaire, suivie d'une recrudescence évolutive. La qualité de la préparation utilisée et son emploi non méthodique ont pu jouer. Cependant, il est hors de doute que les néoplasmes peuvent présenter une sensibilité différente vis-à-vis du facteur trypanosomien.

Les résultats positifs ont été obtenus avec des doses relativement minimes de substance cytolytique.

L'utilisation systématique et prolongée (plusieurs années) de doses même considérables, n'a causé aucune action pathologique, ni aucune atteinte organique ou fonctionnelle.

Le poids des malades augmentait de 1 à 12 kilogs au cours de la période des injections.

La fonction des organes hématopoiétiques est conservée. La vitesse de sédimentation est accélérée, la leucocytose est augmentée au cours du traitement.

La fonction rénale n'est pas perturbée.

Les organes ou appareils non touchés par le processus tumoral restent indemnes.

Les affections chroniques concomitantes ne présentent aucune poussée aiguë, malgré le traitement trypanosomien.

La régression tumorale est en rapport constant avec la durée du traitement, la qualité et le dosage de la médication.

Le chapitre 5 expose les études des modifications cytologiques au cours du traitement :

a) Stade de régression de la cellule maligne.

b) Stade de modification du stroma et des réactions locales et générales de défense.

c) Stade de réaction monocytaire macrophagique.

d) Stade de la réaction cancérolytique.

Le chapitre 6 traite du mécanisme d'action de la médication « anti-mitosique » d'origine trypanosomienne sur le cancer.

Ce mécanisme n'apparaît pas encore nettement et semble s'apparenter à un mécanisme enzymatique spécifique.

LA MEDICATION TRYPANOSOMIENNE DANS LE CANCER DU SEIN

De nombreux cliniciens, tant en France qu'à l'étranger, ont publié des observations intéressant le traitement du cancer du sein.

Sviatoukhine, en 1957, a publié un ouvrage d'observations cliniques appuyées sur des documents photographiques, étudiant exclusivement les résultats de la thérapeutique trypanosomienne dans les néoplasmes de la glande mammaire.

L'étude de quelques-unes de ces observations nous permettra de comparer leurs particularités avec notre observation personnelle qui suivra cet exposé.

Tout d'abord, l'auteur signale dans la plupart des cas l'apparition (une à deux heures après l'injection intramusculaire du produit) d'une sensation de gonflement et de cuisson au niveau du sein malade. Sensation jamais ressentie du côté sain.

De plus, l'auteur insiste sur le fait qu'une tumeur maligne en général, et celle de la glande en particulier, ne diminue jamais spontanément de volume mais, une fois apparue, augmente continuellement de volume.

1° La première observation (Hôpital Medsantroud, dossier n° 2.691 et 5.853) signale une tumeur cancéreuse du sein gauche chez une femme de 48 ans (mai 1946).

Le sein est déformé, dans le quadrant supéro-externe existe une saillie, le mamelon est invaginé. La tumeur est dure, irrégulière, mesure 6 cm$\times$7 cm. La malade, refusant l'intervention, est mise sous traitement trypanosomien. La biopsie d'une adénopathie axillaire révèle une métastase d'adéno-

carcinome. Le traitement entrepris est discontinu pour des raisons familiales. On constate alors une diminution de la tumeur pendant les injections et une reprise de l'évolutivité pendant les interruptions du traitement.

Un an plus tard, la hauteur de la tumeur est égale à 3 cm.

La malade refuse cependant la cure radicale conseillée et meurt 3 ans 1/2 après le début du traitement par une généralisation du processus cancéreux.

2° *Observation juin* 1946. Tumeur du sein chez une malade refusant l'intervention et recevant 5.870 r comme seul traitement radiothérapique. La malade, refusant de poursuivre le traitement radiothérapique et constatant une aggravation de son état général, accepte la médication trypanosomienne. Elle présente une tumeur dure, de forme ovulaire, irrégulière, de 8 cm×6 cm. On découvre quatre gros ganglions durs dans le creux axillaire.

Le 26 août 1946, début du traitement. Au bout de 51 injections, les dimensions de la tumeur sont de 4 cm×3,5 cm et trois des quatre ganglions métastatiques ont disparu, le quatrième ayant la dimension d'une lentille.

Le 10 octobre, le traitement est interrompu. On décide l'ablation de la tumeur sans curage radical.

La biopsie confirme le caractère néoplasique de la tumeur, mais avec des portions modifiées et partiellement détruites en voie de dégénérescence et de lyse cellulaire.

En mai 1947, la malade subit une deuxième série de 46 injections de préparation trypanosomienne à titre prophylactique.

En février 1948, troisième série de 27 injections.

Le 15 mars 1949, on ne constate ni récidive, ni métastase.

Au printemps 1956, c'est-à-dire 9 ans après le début du traitement, cette malade signale qu'elle est en bon état et apte au travail.

Le Professeur Ratner signale dans un rapport que la préparation trypanosomienne est active non seulement dans les formes de début, mais aussi dans les cas négligés. Il écrit : « Dans quelques cas, il a été possible de transformer les formes inopérables du cancer en formes opérables ».

A cette déclaration fait suite l'observation (dossier n° 6.835, août 1948) avec documents photographiques d'une malade qui présente une deuxième récidive d'un cancer du sein gauche. La malade avait subi une exérèse radicale de la glande mammaire suivie de 3 séries de radiothérapie prophylactique.

Malgré cela, une première récidive apparaît, traitée par une seconde intervention avec radiothérapie post-opératoire.

Ce nouveau traitement n'empêche pas l'apparition d'une deuxième récidive. A l'examen, la malade présentait dans la région cicatricielle une surface luisante et hyperémiée.

Une tumeur de 4 cm×5 cm, irrégulière et ulcérée, saignante, fait saillie, recouverte d'un exsudat gris sale.

Dans ce cas désespéré, un traitement trypanosomien est institué, permettant une intervention ultérieure de la tumeur et d'un fragment cutané de 16 cm×10 cm.

L'examen histologique montre un adénocarcinome de caractère partiellement papillaire et partiellement squirreux.

D'autres observations confirment l'action cancérolytique de la médication trypanosomienne.

Certains font état d'une simple biopsie à visée diagnostique et laissent une partie de la tumeur en place, traitée par extrait trypanosomien. Dans ce cas, non seulement on n'assiste pas à une flambée de la croissance de la tumeur, mais encore on constate une disparition de la tumeur restante. Ceci prouvé par des biopsies ultérieures et sans récidive huit ans après le début du traitement.

Les observations cliniques citées permettent avec des bases suffisantes au Professeur Sviatoukhine de tirer les conclusions suivantes :

1° La médication trypanosomienne peut provoquer chez les malades atteintes du cancer du sein, aux stades 3 et 1, un arrêt de l'évolution de la tumeur, sa diminution, une modification de sa consistance, et une amélioration notable des signes subjectifs et de l'état général.

2° Chez tout un groupe de malades atteintes de cancer du sein aux stades 1 et 2, grâce à la médication trypanosomienne, il a été possible sans pratiquer d'interventions

chirurgicales, ni de radiothérapie, en se limitant uniquement à l'ablation de la tumeur, d'obtenir une guérison clinique stable (suivie pendant 5 à 7 ans).

3° Ces faits démontrés cliniquement témoignent qu'il est possible d'obtenir à partir de culture de *Schizotrypanum Cruzi*, une préparation qui possède une action inhibitrice et cancérolytique sur les divers types de cancers du sein.

4° La médication trypanosomienne est inoffensive, même dans son utilisation prolongée, et il n'a jamais été constaté de manifestations toxiques.

5° La médication trypanosomienne a été expérimentée sur un groupe de malades relativement peu important. Mais les résultats obtenus sont tellement flagrants qu'il devrait être indispensable :

a) d'élargir les expérimentations scientifiques des microbiologistes et des chimistes pour mettre au point une méthode standard de préparation, d'une médication avec une forte activité ;

b) d'améliorer les méthodes d'application et d'en préciser les limites d'action ;

c) de poursuivre les essais sur une échelle plus grande.

OBSERVATIONS PERSONNELLES

HOPITAL DE CANNES. — Service du Docteur Marion.

Traitement d'un cancer ulcéré du sein par extraits de « Trypanosoma Cruzi », par René-Emile-Lucien Gasiglia.

Le 14 juin 1959, Mme L... M..., âgée de 75 ans, entre dans le service de Chirurgie femmes avec un énorme cancer ulcéré du sein gauche.

La tumeur s'étend de l'aisselle à l'ombilic, envahissant les parties antérieure et latérale de l'hémithorax gauche.

Il s'en découle une sérosité noirâtre sanguinolante, d'une fétidité insupportable.

Le faciès de la malade est jaune paille, la fièvre est à 37°9. Le pouls est petit, rapide. La malade est subcomateuse et délirante. Son état est jugé désespéré.

Devant l'odeur épouvantable de la plaie, la malade, mise d'abord en salle commune, est transférée en chambre particulière.

Un traitement est institué d'urgence pour déchoquer la malade. La fièvre monte jusqu'à 40°2.

Le 16 juin, on commence un traitement par extrait de *Trypanosoma Cruzi* en injection intra-musculaire.

L'examen anatomopathologique pratiqué alors montre qu'il s'agit d'un :

Epithélioma atypique infiltrant à caractères nettement sécrétoires caractérisé par des amas de cellules polygonales par pression réciproque, à activité mitotique marquée. Le stroma environnant et les éléments néoplasiques sont fortement imprégnés d'une substance d'allure mucoïde qui les dissocient,

La formule et numération sanguine montrent :

Globules rouges	3.000.000
Globules blancs	17.000
Polynucléaires neutrophiles	80
Polynucléaires éosinophiles	2
Petits lymphos	13
Grands lymphos	4
Monocytes	4

La vitesse de sédimentation :

1re heure	18 mm.
2e heure	38 mm.
24e heure	130 mm.

Des radiographies pulmonaires et de la colonne vertébrale ne montrent pas de métastases apparentes.

La malade est agitée, agressive, délirante. Des injections de morphine et de dolosal parviennent difficilement à la calmer.

Le 17 *juin :* la fièvre est tombée et la température est à 37°. La malade est très abattue.

Les 18, 19 *et* 20 *juin :* la malade est mourante. Elle ne s'alimente pas, ne boit pas, se souille. Elle entre en coma.

Le 22 *juin :* la malade sort de son état comateux. Elle recommence à boire. On note une transformation de son comportement : disparition de l'irritabilité et de l'agressivité des premiers jours.

Le 23 *juin :* la malade souffre moins. On note une légère activité de sa part.

Le 25 *juin :* les écoulements deviennent moins abondants. L'odeur fétide du début devient moins forte.

Fin de la première série de 10 *injections.*

On arrête pendant deux jours, *les* 26 *et* 27 *juin*, les injections de *Trypanosoma Cruzi.*

Recrudescence des écoulements noirâtres.

Le 28 *juin :* reprise des injections.

Au bout de quelques jours, la malade s'alimente et refuse des piqûres calmantes devant la disparition des phénomènes douloureux.

La température reste aux alentours de 37°.

ETAT LOCAL
DE LA MALADE
AUX DIFFÉRENTS MOMENTS
DU TRAITEMENT

FIG. 1. — La tumeur avant traitement par le *Trypanosa.*

Fig. 2. — La tumeur après 3 séries d'injections de *Trypanosa.*

Fig 3. — La tumeur après 8 séries de *Trypanosa.* Elle est alors accessible à un acte opératoire, l'intervention chirurgicale est décidée (19 septembre).

Fig. 4. — La tumeur après exérèse.

Fig. 5. — La cicatrisation se fait normalement. Le traitement par le *Trypanosa* a été repris le 22 septembre, soit 4 jours après l'intervention.

Fig. 6. — Etat de la cicatrice le 25 janvier 1960, soit 4 mois environ après l'intervention.

Le traitement par le *Trypanosa* a été régulièrement poursuivi.

Imp Giraud-Rivoire. Lyon-Pa

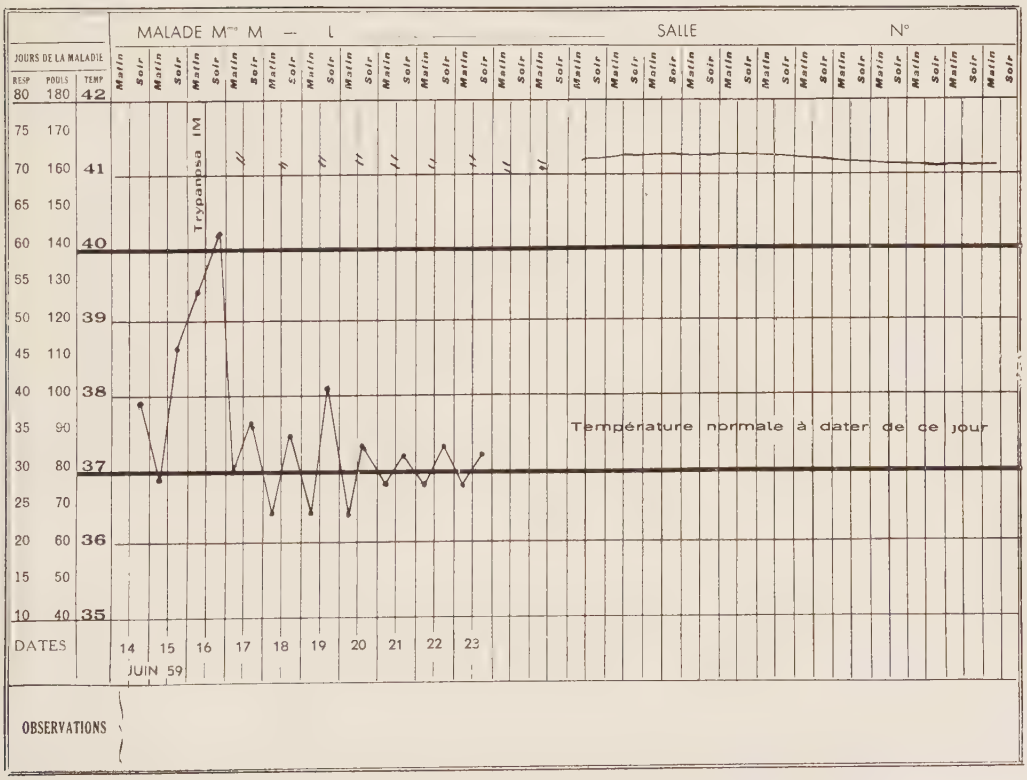
Fait très important :

On apprend par la malade elle-même que, vivant seule dans une masure, elle n'a jamais consulté de médecin et n'a jamais reçu de traitement. D'ailleurs, ce sont des voisins qui alertèrent le service des pompiers qui devait amener la malade à l'hôpital.

Courbe de température du 14 juin au 23 juin :

PREMIER TABLEAU

HOSPICES CIVILS DE CANNES — **FEUILLE DE TEMPÉRATURE** — HOPITAL DES BROUSSAILLES



Le 2 juillet : une nouvelle formule et numération sanguine, ainsi qu'une vitesse de sédimentation montrent :

Globules rouges	3.000.000
Globules blancs	6.200
Polynucléaires neutrophiles	68
Polynucléaires basophiles	1
Petits lymphos	8
Grands lymphos	21
Monocytes	2

Vitesse de sédimentation :

1re heure	60 mm.
2e heure	108 mm.
24e heure	146 mm.

Le 8 juillet : début de la troisième série de 10 injections intra-musculaires d'extraits de *Trypanosoma Cruzi.*

L'état de la malade est satisfaisant. L'appétit est bon. Alimentation normale. L'odeur fétide a presque totalement disparu. Les écoulements sont presque totalement taris (deuxième photo).

Le 18 juillet : quatrième série de 10 injections.

Le 28 juillet :

Formule et numération :

Globules rouges	3.060.000
Globules blancs	5.200
Polynucléaires neutrophiles	56
Polynucléaires cosinopholes	4
Petits lymphos	26
Grands lymphos	10
Monocytes	4

Anisocytose et poïkilocytose.

Vitesse de sédimentation :

1re heure	10 mm.
2e heure	24 mm.
3e heure	24 mm.

L'état général de la malade est bon. Son poids est passé de 40 kilogs à l'entrée, à 43 kilogs.

Les injections de *Trypanosoma Cruzi* sont poursuivies par série de 10.

On note sur la deuxième photo la nette diminution du volume de la tumeur.

L'état général est toujours bon, mais on note une recrudescence de l'odeur fétide.

Le 14 septembre :

Formule et numération :

Globules rouges	3.820.000
Globules blancs	10.000
Polynucléaires neutrophiles	73
Polynucléaires cosinophiles	2
Petits lymphos	16
Grands lymphos	—
Monocytes	9

Vitesse de sédimentation :

1re heure	23 mm.
2e heure	50 mm.
24e heure	81 mm.

L'état général est toujours satisfaisant. Le poids de la malade est passé à 45 kgs 500. Mais la reprise de l'odeur fétide, d'une part, et l'accélération de la vitesse de sédimentation, d'autre part, font craindre une poussée du processus tumoral.

De nouvelles radiographies pulmonaires et rachidiennes ne montrent toujours pas de métastases apparentes.

En présence de ces données et vu la très nette diminution de volume de la tumeur (photo 3), *accessible maintenant* à un acte opératoire, une intervention chirurgicale est décidée.

La malade a reçu 80 injections intra-musculaires d'extraits de *Trypanosoma Cruzi* depuis son entrée.

L'intervention est pratiquée le 19 *septembre* sous anesthésie générale.

Urée	0,40 g.
Glycémie	1,18 g.

Les examens de coagulabilité sanguine sont normaux.

Compte-rendu opératoire

On part pour une simple opération de propreté.

La tumeur est enlevée avec une très grande facilité. On tombe sur un plan de clivage parfaitement bien individualisé.

Devant l'extrême simplicité opératoire, on procède à un curage ganglionnaire axillaire. On ne trouve pas d'adhérence des ganglions avec la veine axillaire. On respecte le grand pectoral. Hémostase aisée.

Suture du plan cutané aux crins, avec mise en place d'un drain d'évacuation.

Opération simple, facile et rapide.

Plasmagel et sérum glucosé per opératoire I.V.

La malade a parfaitement bien supporté l'intervention.

Suites opératoires simples.

Tension artérielle à 17-10.

Température vespérale 37°8.

Jusqu'au 22 septembre, la tension artérielle est à 15-7.

La température est à 37°5 le matin, 38°5 le soir ; puis elle redevient normale.

Le 23 septembre : reprise des injections de *Trypanosoma Cruzi.*

Formule et numération :

Globules rouges	2.900.000
Globules blancs	14.400
Polynucléaires neutrophiles	92
Polynucléaires basophiles	1
Lymphos	7

Anisocytose, anisochromie.

Vitesse de sédimentation :

1re heure	56 mm.
2e heure	120 mm.
24e heure	144 mm.

L'état général est excellent. La malade a bon appétit. Elle est enjouée.

Dans les jours qui suivent l'intervention, rien d'anormal n'est à signaler.

La cicatrisation se fait normalement, les crins sont enlevés le huitième jour.

Le traitement post-opératoire par *Trypanosoma Cruzi* est poursuivi sous le contrôle d'examens sanguins.

Le 3 octobre :

Formule et numération :

Globules rouges	3.500.000
Globules blancs	7.200
Polynucléaires neutrophiles	50
Polynucléaires basophiles	4
Petits lymphos	26
Grands lymphos	20
Monocytes	0

Le 5 octobre :

Vitesse de sédimentation :

1re heure	32 mm.
2e heure	70 mm.
3e heure	130 mm.

Formule et numération du 20 octobre :

Globules rouges	4.620.000
Globules blancs	8.200
H.G. : 85%. V.G. : 0,9.	
Polynucléaires neutrophiles	58
Polynucléaires basophiles	2
Polynucléaires éosinophiles	8
Petits lymphos	31
Monocytes	1

Vitesse de sédimentation du 21 octobre :

1re heure	12 mm.
2e heure	32 mm.
24e heure	92 mm.

Formule et numération du 10 novembre :

Globules rouges	4.500.000
Globules blancs	5.200
Polynucléaires neutrophiles	68
Polynucléaires éosinophiles	4
Petits lymphos	14
Grands lymphos	10
Monocytes	4

Vitesse de sédimentation du 13 novembre :

1re heure	10 mm.
2e heure	26 mm.
24e heure	86 mm.

Formule et numération du 10 décembre :

Globules rouges	4.800.000
Globules blancs	8.200
Polynucléaires neutrophiles	60
Polynucléaires éosinophiles	3
Petits lymphos	24
Grands lymphos	7
Monocytes	6

Vitesse de sédimentation du 10 décembre :

1re heure	8 mm.
2e heure	20 mm.
24e heure	73 mm.

Deuxième Tableau

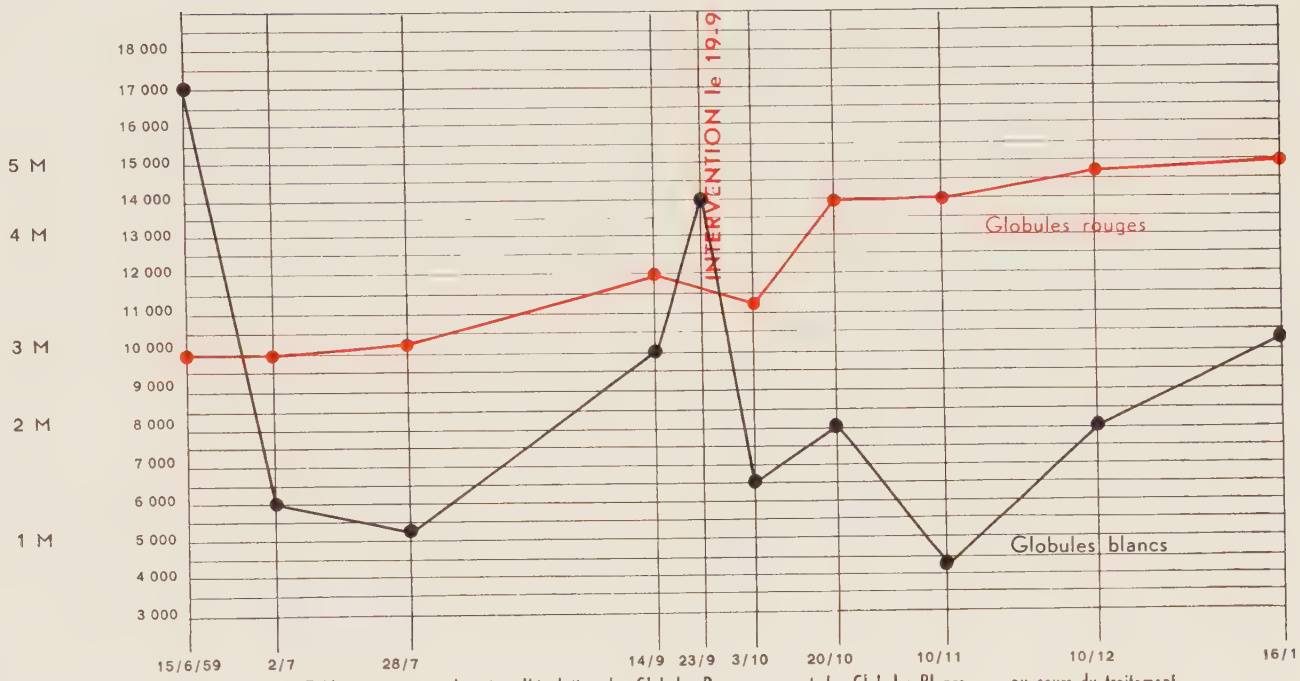
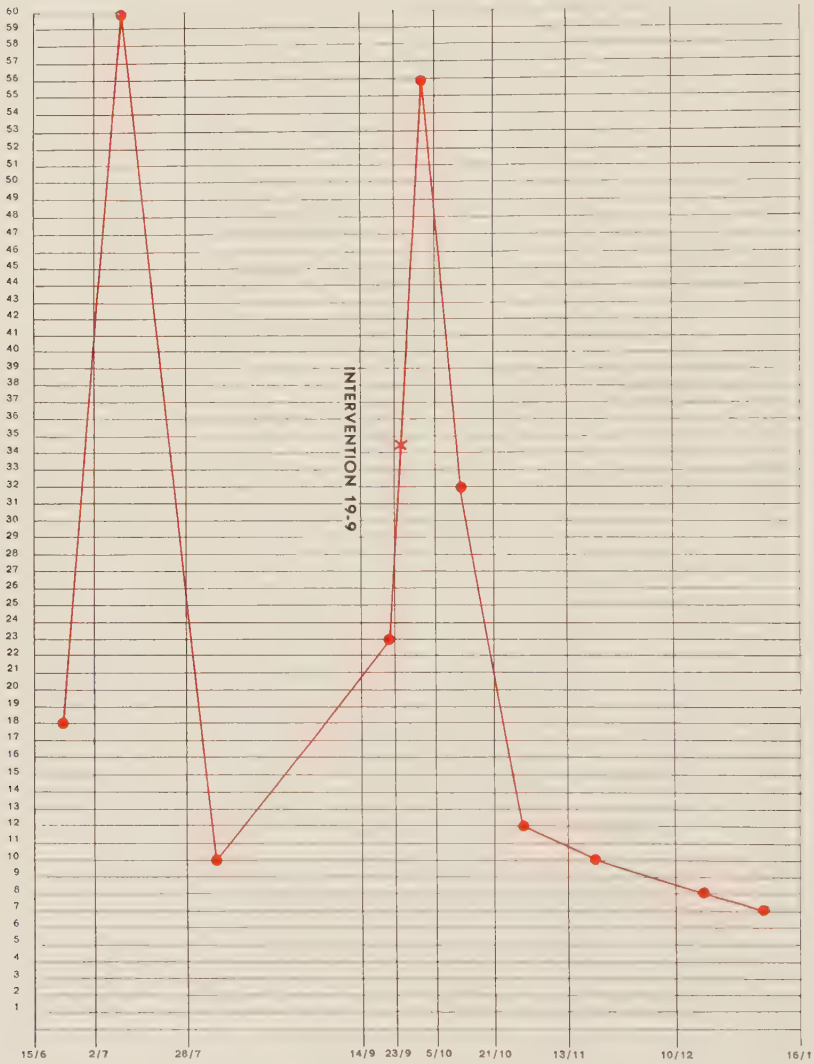


Tableau permettant de suivre l'évolution des Globules Rouges — et des Globules Blancs — au cours du traitement

Troisième Tableau

Variation de la V.S. au cours du traitement : 1re heure seulement.



Variations de la vitesse de sédimentation au cours du traitement - 1re heure

La lecture du deuxième tableau montre une croissance à peu près constante du nombre des globules rouges qui passent de 3.000.000 le 15 juin 1959 à 4.620.000 le 20 octobre et à 4.800.000 le 10 décembre 1959.

Et ce sans aucune médication excitatrice ou supplétive de l'érythropoïèse.

En ce qui concerne les globules blancs, on peut noter une chute verticale dès le début du traitement, de 17.000 le 16 juin 1959, à 6.000 le 2 juillet 1959.

On remarque ensuite un clocher à 14.000 le 23 septembre 1959, et ensuite la lignée blanche se stabilise à un taux normal.

Le 16 *janvier* 1960 :

Globules rouges	5.000.000
Globules blancs	10.200
H.G. : 85 %. G. : 0,85.	
Polynucléaires neutrophiles	65
Polynucléaires éosinophiles	1
Polynucléaires basophiles	1
Petits lymphos	14
Grands lymphos	12
Monocytes	7

Vitesse de sédimentation :

1re heure	7 mm.
2e heure	18 mm.
24e heure	82 mm.

Le 3 *février* 1960 : état général excellent, 50 kgs.

MODALITES D'UTILISATION

Composition.

Pour rendre la préparation stable, le procédé utilisé est la lyophilisation.

Les corps cellulaires de *Trypanosoma Cruzi* sont isolés des milieux de culture simple, puis lavés et lysés par congélations (— 40°) et décongélations successives sous vide poussé.

L'édifice moléculaire étant respecté et les propriétés biologiques restant intactes, la conservation est possible durant de nombreuses années.

Le titrage effectué par numération à l'hématimètre correspond à 3.630.000 Trypanosomes par ampoule.

Les essais de titrage d'activité sont faits sur le cancer greffé, ou sur cellules K.B., en culture de tissus, et le titrage du pouvoir antigénique est effectué par rapport à un sérum immun.

Présentation.

Le lysat lyophilisé est réparti aseptiquement en ampoules, fermées sous azote. Une ampoule de solvant permet la dissolution avant l'usage.

Mode d'utilisation.

Il s'administre uniquement par voie intra-musculaire.

Il ne comporte aucune contre-indication et ne présente aucune incompatibilité avec les traitements classiques (cortisoniques, antimiotiques, oxydants cellulaires).

Il peut être le complément de traitement physiothérapique. Son action, dénuée de toxicité, est sans retentissement sur les tissus sains, et en particulier les organes hématopoïétiques, la formule et la coagulation sanguine.

Il ne peut, en aucun cas, provoquer une infestation trypanosomienne.

Posologie.

On pratique, en général, une injection de 1 à 4 ampoules par jour, selon le volume de tissu tumoral, par série de 10 ampoules. Un intervalle de 2 à 3 jours peut être instauré entre les séries d'injections. On peut aussi administrer un traitement d'attaque de 2 à 6 ampoules par jour, continu pendant 2 à 4 semaines et revenir ensuite à 1-2 ampoules par jour, par séries discontinues.

— Le traitement peut être prolongé pendant très longtemps sans inconvénient (3 et 4 ans dans certains cas).

— Pour une cure de consolidation et de sécurité, une ampoule par jour est suffisante.

— Il est recommandé expressément de préparer la solution à injecter au moment même de l'emploi.

Parfois on observe des sensations, 4 à 6 heures après l'injection, de tiraillement ou de fourmillements au niveau de la tumeur.

Le traitement doit être entretenu régulièrement.

COMMENTAIRES ET CONCLUSIONS

Nous avons voulu dans cette thèse essayer de faire le point des connaissances actuelles sur la médication trypanosomienne dans les néoplasmes.

Dans un premier chapitre, nous avons exposé les bases historiques de ce traitement en cancérologie.

C'est en 1938 que G.I. Roskin et N.G. Klyueva ont mis en évidence l'action du *Schizotrypanum Cruzi* vis-à-vis des tumeurs cancéreuses. Ces auteurs constatèrent au cours de leurs études, la multiplication élective du parasite dans le tissu et les cellules tumorales de l'animal auquel on a greffé un sarcome.

De plus, le *Schizotrypanum Cruzi* amène la destruction des cellules malignes entraînant successivement :

- une diminution constante du volume nucléolaire ;
- une diminution de la teneur en acide ribonucléique des cellules néoplasiques ;
- une diminution parallèle de la proportion des cellules en mitose.

L'injection de Trypanosomes tués produit un effet analogue :

En 1939, préparation d'une « endotoxine » de Trypanosomes tués par la chaleur produisant sur la cellule maligne une action cytolytique et présentant des propriétés analogues aux facteurs enzymatiques.

En 1941, Roskin effectue la première injection humaine.

Le Professeur Brumpt en France entreprend des travaux sur ce sujet.

Puis Monsieur le Professeur Coudert et ses élèves, depuis 1946 apportent de nouveaux arguments en faveur de ce traitement « biothérapique ».

A l'étranger Hauschka et Goodwin (1958), Spain, Molomot et Warschaw (1948), Malisoff (1917), Van Thiel (1950), Lob (1950) obtiennent des résultats sur des cancers animaux.

Brumpt, Galliard et Martinez (1950) observent les modifications apportées par l'inoculation de la maladie à l'homme.

D'autres résultats sont obtenus par le Professeur Coudert et ses élèves Juttin (1950-1956) et Battesti (1958).

Rudali en 1943 et Spadotto en 1958 à Paris ont publié une thèse sur ce sujet. Mais les résultats sont assez discordants.

Le chapitre suivant résume les bases expérimentales du traitement sur les animaux de laboratoire.

Dans une première étape on injecte des Trypanosomes vivants à des rats porteurs de sarcome greffé (Brumpt et Rudoli en 1941).

Mais la concentration de parasites est si faible que les résultats sont décevants.

La deuxième étape est constituée par l'injection non plus du parasite vivant mais par l'injection d'extrait dénommé « endotoxine ».

Les expériences sont faites avec l'extrait stabilisé par lyophylisation (Coudert 1946).

Il semble possible de conclure de cette étude expérimentale que l'extrait de Trypanosomes possède une action réelle surtout marquée avec l'extrait stabilisé. Cette action est une action lytique s'exerçant sur la cellule néoplasique elle-même. Elle ne peut s'exercer avec plein succès que jusqu'à un certain stade de l'évolution de la maladie cancéreuse expérimentale. Avant ce délai, l'action s'exerce avec un total succès. Les doses utilisées sont de l'ordre de 30 à 40 millions de Trypanosomes par jour pour des rats de 120 à 150 grammes.

Aucun phénomène d'intoxication ou d'intolérance même chez des animaux ayant reçu des doses considérablement supérieures.

Un court chapitre est ensuite consacré à un essai de titrage de l'activité antinéoplasique (Coudert, Battesti et Papageorgiou). Ces auteurs ont étudié l'action d'un extrait de *Trypanosoma Cruzi* sur l'indice mitotique des cellules néoplasiques en cultures de la souche K.B.

Toute une série d'observations amène les auteurs à conclure qu'il existe une relation régulière entre l'indice mitotique et les diverses concentrations étudiées selon une progression logarithmique de deux extraits de *Trypanosoma Cruzi* étudiées comparativement.

Le chapitre suivant rapporte les résultats obtenus par la thérapeutique trypanosomienne en clinique humaine.

Tout d'abord il faut signaler l'échec thérapeutique du traitement par l'inoculation de la maladie de Chagas elle-même (Roskin, Brumpt, Galliard, Martinez).

Echec explicable dans une certaine mesure par le fait que l'homme est relativement peu sensible à la maladie de Chagas ; la parasitémie étant d'ailleurs extrêmement faible.

Toutes les souches de *Trypanosoma Cruzi* ne sont pas toutes douées d'un pouvoir antituméral égal, il faut donc au préalable faire une sélection.

Chez l'homme le traitement par extraits stabilisés et titrés est le seul utilisable.

De multiples observations cliniques sont connues à l'heure actuelle dans le traitement par extraits. Notons celles de Coudert, Spadotto, Farah en France, Klyueva et Roskin en U.R.S.S.

Ces observations portent sur des tumeurs de localisation et de structure diverses.

Les résultats se manifestent par :

- l'arrêt de la croissance de la tumeur ;
  la diminution des dimensions de la tumeur ;
- l'épithélialisation des surfaces ulcérées ;

— la diminution ou la disparition des ganglions métastatiques régionaux ;
— une amélioration visible et notable de l'état général.

L'involution dans un certain nombre de cas a été complète ; dans d'autres cas on n'obtient qu'une régression temporaire, suivie d'une recrudescence évolutive.

Les résultats ont été obtenus avec des doses relativement minimes de substance cytolitique.

L'emploi systématique et prolongé (plusieurs années de doses même énormes) n'a provoqué aucune action pathologique, organique ou fonctionnelle.

Les affections chroniques ne présentent aucune poussée aiguë sous l'influence du traitement.

La régression tumorale est en rapport constant avec la durée du traitement, la qualité et le dosage de la médication.

Le dernier chapitre, avant notre observation personnelle, relate les résultats obtenus dans le seul traitement des cancers de la glande mammaire. Il est constitué par une analyse des observations publiées par Sviatoukhine en 1957 qui permet de tirer les conclusions suivantes :

1° La médication trypanosomienne peut provoquer chez les malades atteintes du cancer du sein, aux stades 3 et 4, un arrêt de l'évolution de la tumeur, sa diminution, une modification de sa consistance et une amélioration notable des signes subjectifs et de l'état général.

2° Chez un groupe de malades atteintes de cancer du sein aux stades 1 et 2, il a été possible, sans pratiquer d'intervention chirurgicale ni de radiothérapie, d'obtenir une guérison clinique stable par la seule ablation de la tumeur.

3° Dans quelques cas il a été possible de transformer les formes inopérables du cancer en formes opérables (Ratner) ce qui rejoint notre observation qui fait suite.

L'étude de cette observation nous permet de dégager un certain nombre de faits.

Certes il n'est pas possible, et nous n'avons pas assez de recul pour parler de guérison, mais nous avons pu constater au cours de ce cas particulier :

1° Que la malade, entrée dans un état comateux désespéré, a, dès les premiers jours du traitement, réagi favorablement à la thérapeutique.

2° Que les douleurs cessèrent au bout de quelques injections, rendant inutile l'emploi de la morphine et du dolosal qui calmaient à peine la malade lors de son entrée dans le service.

3° Que les écoulements sanguinolents et fétides de sérosité diminuèrent d'abondance rapidement et reprenaient dès l'arrêt des injections de l'extrait.

4° Que la malade, sortant rapidement de son état comateux et délirant, enregistra tout au long du traitement une amélioration constante de son état et de son psychisme ; on observe alors une reprise de l'appétit et une augmentation progressive du poids.

5° Que le volume de la tumeur diminue de façon incontestable et appréciable.

De plus, il est important de noter que nous n'avons observé aucun phénomène d'intolérance ou d'intoxication.

Les examens sanguins, à l'inverse des remarques de Klyueva et Roskin, montrent une diminution de leucocytose et de la vitesse de sédimentation. De son côté, l'anémie se corrige tout au long du traitement.

Il est certain que cette thérapeutique Trypanosomienne a permis l'acte chirurgical, tant par la diminution du volume de la tumeur que par l'amélioration inespérée de l'état général de la malade.

Le plan de clivage bien constitué autour de la tumeur a permis, de plus, une exérèse facile.

Dans ce cas, comme dans bien d'autres, le traitement médical a donc transformé une forme inopérable en une forme opérable.

Cette observation spectaculaire a été choisie parce que particulièrement démonstrative. Quoique unique, elle corrobore parfaitement les observations publiées et souligne les principales actions du traitement Trypanosomien.

Elle permet d'espérer que des observations plus nombreuses et une utilisation sur des formes moins évoluées apporteront des arguments en faveur de cette thérapeutique.

Lu et approuvé, le 28 Juin 1960

Le Président de la Thèse,

Pr BLANC.

Vu et approuvé :

Pour le Doyen,

L'Assesseur,

J. DELPHAUT.

Vu et permis d'imprimer :

Aix-en-Provence, le 11 Juillet 1960

Le Recteur,

J. BLACHE.

BIBLIOGRAPHIE

Chevalier (P.), Brumpt (L.), Brian (S.) et Sabouraud. — *Soc. Fr. Hématol.*, 18 décembre 1947.

Coudert (J.). — *Sem. des Hôp. de Paris*, 32, 20 décembre 1956, n° 74/8, pp. 3.947-3.954.

Coudert (J.). — *Journal de Médecine de Lyon*, 5 mars 1958, 217.

Coudert (J.). — Communications au Congrès de Lisbonne, septembre 1958.

Coudert (J.). — Communications aux Journées de Bichat, octobre 1958.

Coudert (J.) et Juttin (P.). — *C.R. Soc. Biol.*, 144, juin 1950, p. 847.

Coudert (J.), Battesti et Papageorgiou. — Essai de titrage de l'activité néoplasique.

Galliard (H.), Brumpt (L.-C.) et Martinez (R.). — *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1950, n° 3-4.

Hauschka (T.-S.) et Goodwin (M.-B.). — *Science*, 107, 2.788 4 juin 1958, p. 600.

Klyueva (N.-G.). — *Revue Sc. Méd. de l'U.R.S.S.*, 1946, n° 2-3.

Klyueva (N.-G.). — *Amer. Rew. of Soviet Medecine*, juin 1947, pp. 408-411.

Klyueva (N.-G.) et Roskin (G.-I.). — *Rev. Ac. Sc. de l'U.R.S.S.*, t. XLI, 1956, pp. 55-73.

Klyueva (N.-G.) et Roskin (G.-I.). — Le problème des antibiotiques anti-cancéreux. Un vol. 247 pages. Moscou, 1957.

Lob (M.). — *Schweiz. Zeitschr. f. Allgemeine Pathologie und Bakt.*, 13, 1950, n° 3, pp. 279-296.

Malisoff (W.-M.). — *Science*, 106, 12 décembre 1947, 2.763, pp. 591-593

Rudali. — *Thèse* Paris, 1943.

Spadotto (J.). — *Thèse* de Paris, 1958 : Contribution à l'étude thérapeutique chez le cancéreux d'un extrait lyophilisé de *Trypanosoma Cruzi*.

Spain (D.-M.), Molomut (N.)et Warshaw (L.). — *Proc. Soc. Exp. Biol. méd.*, octobre 1948, 69, pp. 134-136.

Sviatoukhine (B.-M.). — Résultats du traitement du cancer du sein par la médication trypanosomique. *Typographia*, n° 1, 23 pages, 11 photos. Moscou, 1957.

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers Condisciples, devant l'effigie d'Hippocrate,

Je promets et je jure, au nom de l'Etre suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail ; je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine dès la conception.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leur père.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes Confrères si j'y manque.

TABLE DES MATIERES

Introduction 13

Historique 15

Bases expérimentales du traitement trypanosomien sur les animaux de laboratoire 19

Essai de titrage de l'activité antinéoplasique 25

Résultats de la thérapeutique trypanosomienne en clinique humaine 29

La médication trypanosomienne dans le cancer du sein. 35

Observations personnelles 39

Photos 41

Tableau I 41

Tableau II 47

Tableau III 48

Modalités d'utilisation 51

Commentaires et conclusions 53

Bibliographie 59

Imp. Giraud-Rivoire, Lyon — Dépôt légal n° 712 - 3e trimestre 1960